先進医療Ｂにおいて使用される未承認等の医療機器について薬事承認があった場合の取り扱いについて（告示番号19：経カテーテル大動脈弁留置術）

１． 前提等

（１） 先進医療における取り扱いについて

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」においては、下記の通りとされている。

> 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成24年７月31日付医政発0731第２号、薬食発0731第２号、保発0731第７号）
>
> ６ 先進医療において使用される未承認等又は適応外使用の医薬品若しくは医療機器について薬事承認があった場合の取扱い
>
> （２）先進医療Ｂ（第２の３に該当する場合に限る。）において使用される医薬品・医療機器のすべてについて薬事法上の承認等が得られた結果、当該技術が保険適用の対象となる場合には、当該先進医療について、先進医療告示から取り消すものとする。

（２） 検討の対象となる先進医療Ｂについて

告示番号	19
先進医療名	経カテーテル大動脈弁留置術
先進医療における適応症	重度大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を含む。）
医療機器情報	経カテーテルウシ心のう膜弁（販売名：サピエン XT） エドワーズライフサイエンス株式会社
申請医療機関	大阪府 大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし
薬事承認年月日	平成25年6月21日
保険適用年月日（予定）	平成25年10月1日
薬事承認における適応症	重度の大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を除く。）

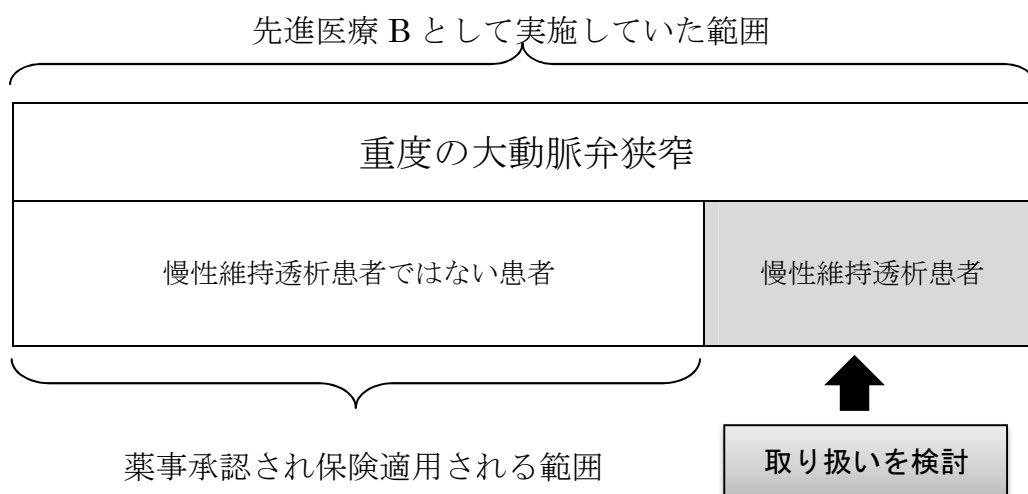
２． 対応（案）

下記、（１）及び（２）の通りとしてはどうか。

（１） 先進医療として実施する際の適応症と薬事承認を得た適応症が必ずしも一致しないことから、当該先進医療については、当該技術が保険適用される時点では先進医療Bから取り消さないこととし、下記の評価を行うこととする。

① 先進医療技術審査部会において、適応症を「慢性維持透析中の大動脈弁狭窄症」とした試験実施計画に変更し、先進医療Bとして継続することの技術的妥当性を評価する。
② ①において、先進医療Bとして継続することが妥当とされた場合、先進医療会議において、変更された試験実施計画に基づいて先進医療Bとして継続することの社会的妥当性を評価する。
③ ②において、先進医療Bとして継続することが妥当とされた場合、先進医療Bとして継続する。

（２） 当該技術が保険適用された後、（１）の①～③の評価が終了するまでの間は、当該先進医療の実施を行わないこととする。

(図 1）対応のイメージ

先－２（参考資料１）
２５．９．６

中医協　総－１－１
２５．８．２１

医療機器の保険適用について（平成２５年１０月収載予定）

区分Ｃ１（新機能）

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	MultiLoc ヒューメラルネイルシステム(滅菌)	シンセス株式会社	17,700 円	類似機能区分比較方式	改良加算（ハ）3%	1.23
②	AO MatrixMANDIBLE Reconstruction システム	シンセス株式会社	71,300 円	類似機能区分比較方式	改良加算（ヘ）3%	0.55
③	イレスト 7 ICD Pro (Ilesto 7 VR-T Pro, Ilesto 7 VR-T DX Pro)	バイオトロニックジャパン株式会社	3,230,000 円	類似機能区分比較方式	改良加算（ハ）5%	販売実績なし
	イレスト 7 ICD DF4 Pro (I lesto 7 VR-T DF4 Pro)					
	イレスト 7 ICD Pro (Ilesto 7 DR-T Pro)		3,290,000 円	類似機能区分比較方式	改良加算（ハ）5%	販売実績なし
	イレスト 7 ICD DF4 Pro (Ilesto 7 DR-T DF4 Pro)					
	イレスト 7 CRT-D Pro (Ilesto 7 HF-T Pro, Ilesto 7 HF-T DF4 Pro)		4,410,000 円	類似機能区分比較方式	改良加算（ハ）5%	販売実績なし

区分Ｃ２（新機能・新技術）

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均価格との比
①	サピエン XT	エドワーズライフサイエンス株式会社	4,530,000 円	原価計算方式	なし	1.41
②	マグネティックナビゲーションシステム ナイオビ	シーメンス・ジャパン株式会社	特定保険医療材料ではなく、技術料にて評価する		なし	なし
③	セレスキュー	アステラス製薬株式会社	8,670 円	原価計算方式	なし	販売実績なし

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名　　　　　　サピエン XT
保険適用希望企業　エドワーズライフサイエンス株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
サピエン XT	Ｃ２（新機能・新技術）	本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう弁）システムであり、重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができない患者に対して使用する。

○　保険償還価格

販売名	償還価格（迅速加算込み価格）	類似機能区分	外国平均価格との比
サピエン XT	4,310,000 円（4,530,000 円）	原価計算方式	1.41

※ 米国では未承認であり、日本における薬事審査期間（申請者側）も基準を満たしているため、迅速な保険導入による加算の対象となる。（加算額及び償還価格の計算根拠は以下の通り）

原価計算による額が 4,310,000 円であり、その５／１００の 215,500 円が迅速導入による加算額となり、4,310,000 円に上乗せされる。合計 4,525,500 円となるが、有効数字４桁目を四捨五入して 4,530,000 円が償還価格となる。

（参考）迅速な保険導入による加算の考え方

１　次のいずれかの要件を満たす場合、迅速な保険導入に係る評価の対象とする。

イ　類似機能区分比較方式で新規収載品の基準材料価格を算出する特定保険医療材料で補正加算の要件を満たす場合

ロ　原価計算方式で新規収載品の基準材料価格を算出する特定保険医療材料で保険医療材料専門組織において補正加算の要件を満たすものと同等の有用性があると判断された場合

２　評価の対象となる要件（次のいずれの要件も満たす必要がある。）

イ 日本での薬事法に基づく承認申請がアメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市

販前届出を完了した日から１８０日以内又は日本での薬事法に基づく承認申請がアメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市販前届出を完了した日と比較して早い場合（アメリカ合衆国への食品医薬品化粧品法に基づく承認申請又は市販前届出前を含む。）

ロ　薬事法に基づく総審査期間のうち、申請者側の期間が新医療機器の優先品目又は改良医療機器の臨床ありの場合には１５０日以内、新医療機器の通常品目の場合には２４０日以内

３　評価

迅速な保険導入に係る評価は、新規機能区分の価格に追加して、２年間に限り、当該医療機器に対して、補正加算額の５０／１００又は原価計算方式により算出された額の５／１００を算定できることとする。

次回改定までの準用技術案

K 556-2 経皮的大動脈弁拡張術　37,430 点

［参考］

○　企業希望価格

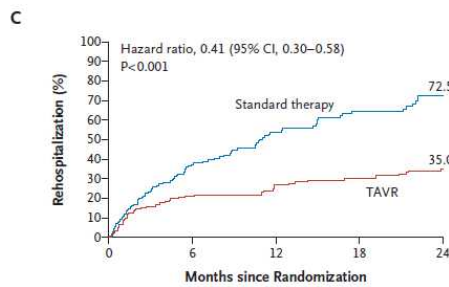
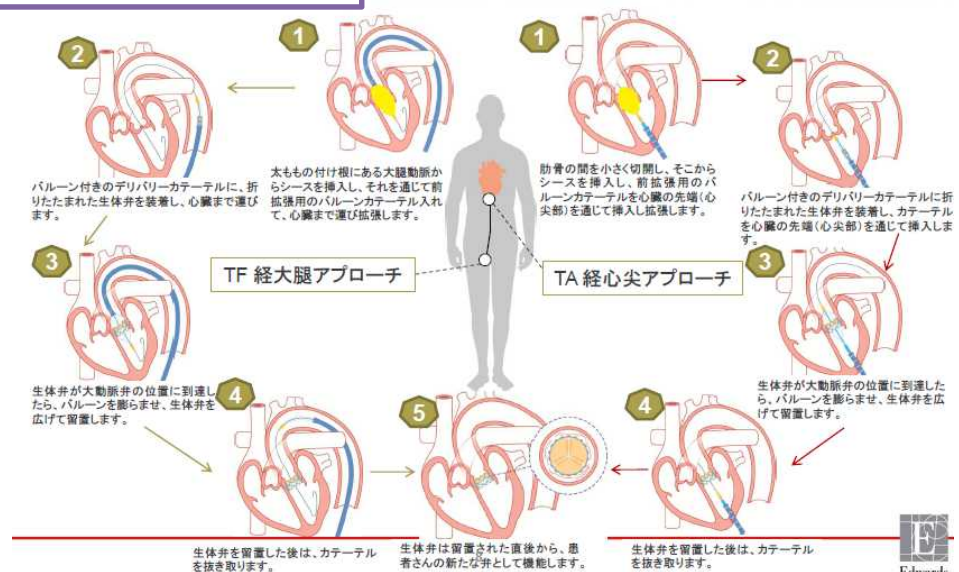
販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
サピエン XT	4,710,000 円	原価計算方式	1.55

○　諸外国におけるリストプライス

販売名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
サピエン XT	販売実績なし	3, 458, 400 円(26, 400 ポンド)	2, 862, 250 円(26, 750 ユーロ)	2, 822, 125 円(26, 375 ユーロ)	販売実績なし	3, 047, 592 円

１ドル　＝ 83 円　　　１ポンド＝131 円
１ユーロ＝107 円　１オーストラリアドル＝86 円
(平成 24 年 6 月～平成 25 年 5 月の日銀による為替レートの平均)

製品概要

1 販売名	サピエンXT
2 希望業者	エドワーズライフサイエンス株式会社
3 使用目的	本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう弁）システムであり、重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができない患者に対して使用する。
4 構造・原理	**本品写真** **本品の主な有用性** ○ 外科的手術を施行することができない、重度大動脈弁狭窄を有する方に対し、低侵襲に大動脈弁を置換することが出来る。 **臨床データ** ○薬物治療と比較して、再入院率、あらゆる原因による死亡が減少 1年後および2年後の再入院率 1年後および2年後のあらゆる原因による死亡 ※New England Journal of Medicine Vol.366 No.18 May 3, 2012 PARTNER Trial Cohort B **アプローチによる違い** TF 経大腿アプローチ TA 経心尖アプローチ

EWL-157-001

2013年 6月25日作成（新様式第1版）

医療機器承認番号　22500BZX00270

機械器具07　内臓機能代用器
高度管理医療機器　経カテーテルウシ心のう膜弁　60245004
（血管形成バルーン用加圧器　17541010）

生物由来製品　サピエンXT
［経心尖システム］

本品は米国産のウシの心のう膜を用いて製造されたものである。本品の使用や植え込みによる伝達性海綿状脳症（TSE）への感染の理論的リスクを完全に否定し得ないため本品の使用にあたってはその必要性を考慮の上、使用すること。【「重要な基本的注意」参照】

再使用禁止

【警告】

1. 本品は関係学会の定める「経カテーテル的大動脈弁置換術実施施設基準」を満たす施設で使用すること。［適切な施設で使用されない場合、安全性が担保されないため。］
2. 本品の植え込みは、エドワーズライフサイエンス株式会社のトレーニングを受講した上で、実施基準を満たす医師及び施設のみで行うこと。［適切な施設及び医療チームにより使用されない場合、安全性が担保されないため。］
3. 大動脈弁置換術が施行できず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、本品を用いること。［大動脈弁置換術ほどの臨床的有用性が認められていないため。］
4. 本品を用いた治療を選択する際には、心臓外科医及び循環器内科医を含む医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットについて慎重に検討すること。［本品を用いた治療では、一定頻度で重篤な合併症を伴うため。］
5. 本品による治療により起こりうる重篤な合併症について、患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
6. 経大腿アプローチが使用できない患者に用い、その適用の可否については慎重に判断すること（臨床成績の項参照）。［経大腿アプローチに比べ、治療成績が劣る傾向が認められているため。］
7. 正確な弁輪径の測定を行うこと。［弁周囲逆流、マイグレーション、塞栓、又は弁輪解離の要因となる可能性があるため。］
8. カルシウム代謝異常がある患者では生体弁の劣化が加速する可能性があること。
9. ペーシングリード穿孔のリスクを回避するため、手技を通してペーシングリードを観察すること。
10. 僧帽弁位に人工弁又は人工弁輪が植え込まれている患者は、大動脈弁輪との関係を慎重に評価し、生体弁の位置決め及び留置が適切に行えるようにすること。
11. 大動脈弁低流量・低圧較差を呈する患者には大動脈弁狭窄の程度を明確にするために追加の評価を行うこと。
12. 臨床上有意な冠動脈疾患を有する患者に生体弁を留置する際には注意すること。
13. サイズを選択する際には、カテーテルのバルーン拡張径を十分に考慮すること。拡張したバルーン径が前拡張する弁輪径より大きすぎないこと。
14. 重度の胸郭変形を有する患者には、使用しないこと。

【禁忌・禁止】

使用上の禁忌

1. 再使用禁止・再滅菌禁止
2. アセンドラプラスバルーンカテーテルは生体弁の後拡張には使用しないこと。
3. 生体弁を自己の大動脈弁以外の弁位に使用しないこと。

適用上の禁忌

サピエンXT生体弁、アセンドラプラスデリバリーシステム及びアクセサリの使用は以下の患者には禁忌である。

1. 以下の状態の患者には、本品を使用しないこと。
   - ・先天性大動脈単尖弁又は先天性大動脈二尖弁［留置困難となる、及び逆流が残存並びに発生するため。］
   - ・非石灰化大動脈弁狭窄、非弁部大動脈狭窄［固定ができない可能性があるため。］
   - ・3＋を超える顕著な大動脈弁逆流［大動脈弁の石灰化が激しく、前拡張及び留置が困難になるため。］
2. 心臓内腫瘍、血栓、疣贅、活動性細菌性心内膜炎又はその他の活動性感染症のエビデンス
3. 抗凝固／抗血小板療法に対する不耐容能
4. 治療できない造影剤過敏症；重度の腎機能不全
5. 重度の凝固異常
6. コバルト、ニッケル、クロム、モリブデン、チタン、マンガン、シリコーン、又は高分子材料に過敏である患者

【形状・構造及び原理等】

1. サピエンXT生体弁（図1）

サピエンXT生体弁はバルーン拡張型・X線不透過性コバルトニッケルクロム製フレーム、ウシ（原産国 米国）の心のう膜による三葉生体弁、及びポリエチレンテレフタレート（PET）スカートから構成されています。生体弁はThermaFix処理をし、包装され、最終的にグルタルアルデヒドで滅菌されています。

生体弁は、以下に示す、経食道心エコー（TEE）で測定した自己の弁輪径の範囲を参考に留置します。

自己の弁輪径	サピエンXT生体弁
18～22mm	23mm
21～25mm	26mm

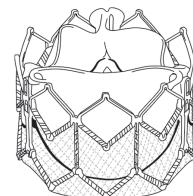



図1　サピエンXT生体弁

2. アセンドラプラスデリバリーシステム（図2a、2b、2c）

アセンドラプラスデリバリーシステムはサピエンXT生体弁をデリバリーするために使用するものです。アセンドラプラスデリバリーシステムはデリバリーカテーテルとローダから構成されています。カテーテルシャフトには生体弁のクリンプ位置を示すためと、バルーンの視認のためにX線不透過マーカが2本あります。更にバルーンの終端を示すためのもう2本のX線不透過マーカがバルーンの近位側にあります。バルーン拡張ハブ、ガイドワイヤーハブ及びプッシャ格納部はハウジング内にあります。バルーン拡張ハブは“BALLOON”と表示されています。ガイドワイヤーハブは“WIRE.035””と表示されています。トリ

ガに記載されている容量は、デリバリーシステムのバルーンを完全に拡張させるために必要な容量mLに対応しています。ローダはクリンプした生体弁をシース内の止血弁に挿入する際に使用します。クリンプストッパはアセンドラプラスデリバリーシステムに同梱されており、クリンパとともに使用します（5.クリンパ項参照)。

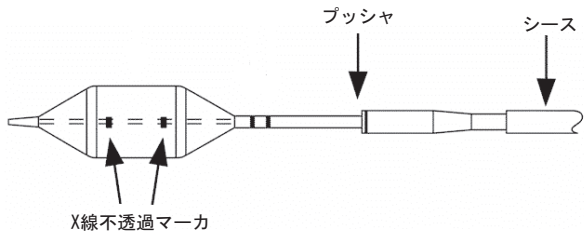



図2a　アセンドラプラスデリバリーシステム遠位端

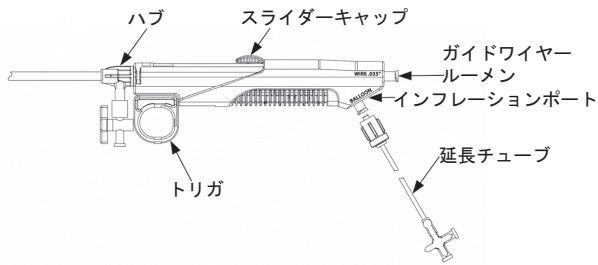



図2b　アセンドラプラスデリバリーシステム近位端

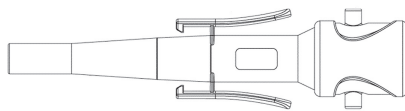



図2c　アセンドラプラスローダ

モデル番号	9355AS23J	9355AS26J
拡張時のバルーン径	23mm	26mm
推奨拡張圧及び拡張容量	3.3atm (334kPa)/16mL	2.6atm (263kPa)/20mL
最大拡張圧及び拡張容量	7atm (709kPa)/20mL	7atm (709kPa)/28mL
バルーン有効長	29mm	
外径	23F(7.7mm)	
デリバリーカテーテル有効長(プッシャが近位にあるときのプッシャ本体の近位端からカテーテルの遠位端まで)	55cm	
使用可能な最大ガイドワイヤ直径	0.035インチ (0.89mm)	

3.アセンドラプラスイントロデューサーシースセット（図3)

アセンドラプラスイントロデューサーシースセットはアセンドラプラスデリバリーシステムとともに使用するものです。シースにはシース先端を可視化するためのX線不透過マーカがあり、シース本体の遠位端には非X線不透過深度マーカがあります。シースの近位側にはフラッシュチューブと止血弁があります。イントロデューサーシースセットにはイントロデューサも付いています。イントロデューサ遠位端のテーパー加工開始位置にはX線不透過マーカがあります。

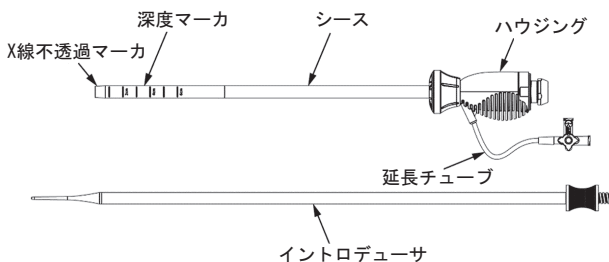



図3　アセンドラプラスイントロデューサーシースセット

モデル番号	9350IS23J/9350IS26J
シース内径	24F(7.9mmMIN)
シース有効長	25cm
イントロデューサ外径	7.8mmMAX
イントロデューサ内径	0.9mmMIN(0.037インチMIN)
イントロデューサ有効長	40cm

4.アセンドラバルーンカテーテル（図4)

アセンドラバルーンカテーテルは遠位に拡張型バルーンを備えた同軸カテーテルです。バルーンの拡張部分を示す2本のX線不透過マーカは、バルーンの位置決めを助けます。カテーテルの近位端にはバルーン拡張ルーメンとガイドワイヤールーメンに接続するY-コネクタがあります。追加のバルーン延長チューブを使用することも可能です。バルーンはY-コネクタにあるルアーポート（“BALLOON”と表示されている)から希釈した造影剤を注入することによって拡張します。

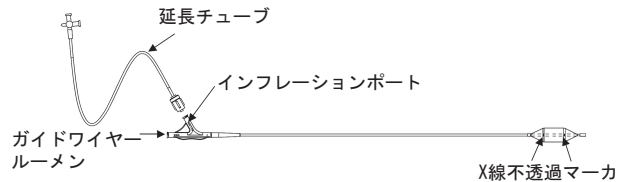



図4　アセンドラバルーンカテーテル

表1 コンプライアンスチャート
圧力又は容量に対する直径

容量 (mL)	容量（mL) 延長チューブを含む	拡張圧 atm(kPa)	径（mm) ±10%
10.0	11.0	2.0(202.7)	18.3
10.5	11.5	2.5(253.3)	18.6
11.0	12.0	3.0(304.0)	18.8
11.5	12.5	3.5(354.6)	19.0
12.0	13.0	4.0(405.3)	19.2
12.5	13.5	4.5(456.0)	19.4
13.0	14.0	5.0(506.6)	19.5
13.3	14.3	5.5(557.3)	19.6
13.5	14.5	6.0(608.0)	19.8
13.8	14.8	6.5(658.6)	19.9
14.0	15.0	7.0(709.3)	20.0
14.3	15.3	7.5(759.9)	20.1
14.5	15.5	8.0(810.6)	20.2

注意：バルーン径は容量にのみ基づきます。
網掛け（上段）は推奨拡張容量、圧力、及び直径におけるバルーン径を示します。
網掛け（下段）は最大拡張容量、圧力、及び直径におけるバルーン径を示します。

5.クリンパ（図5)

クリンパは生体弁をデリバリーシステムにマウントするために、生体弁の直径を縮小するものです。クリンパは圧縮機構を備えており、ハウジングのハンドルで締めることができます。クリンパには生体弁を正確にクリンプするためのクリンプストッパ（アセンドラプラスデリバリーシステムに同梱）が含まれています。

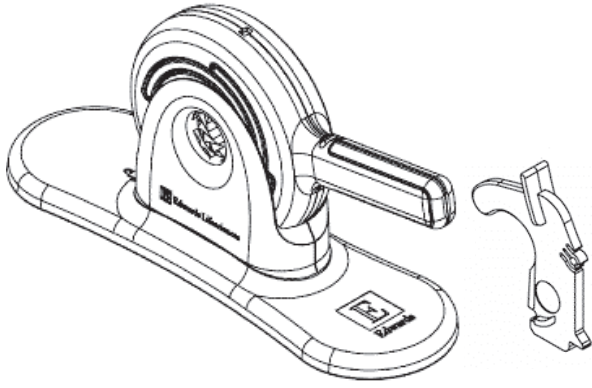



図5　クリンパ

6. エドワーズ　インフレーションデバイス
インフレーションデバイスは自己の大動脈弁の前拡張及び生体弁の展開に使用します。

名称	23mmシステム (9355AS323J)	26mmシステム (9355AS326J)
	モデル	
経心尖キットは以下から構成される：		
サピエンXT生体弁	9300TFX23J	9300TFX26J
アセンドラプラスデリバリーシステム*	9355AS23J	9355AS26J
アセンドラプラスイントロデューサーシースセット	9350IS23J (24Fr)	9350IS26J (24Fr)
アセンドラバルーンカテーテル	9100BAVCJ	
クリンパ	9350CRJ	
エドワーズ　インフレーションデバイス	96402	

*:クリンプストッパが含まれる

【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

【品目仕様等】

1. 流体力学的試験
ISO5840「心臓血管用インプラント―人工心臓弁」の6を参考とし、人工心臓弁の流体力学的特性を評価するとき、本品は既存品と同等以上であること。
2. 動物による前臨床試験
ISO5840「心臓血管用インプラント―人工心臓弁」の8を参考とし、動物による前臨床試験を実施し、人工心臓弁の性能及び物理的特性試験では予測できない有害事象を評価するとき、本品は既存品と同等以上であること。

【操作方法又は使用方法等】

必要な器械器具

本品の他に、以下のものが必要です。
・標準的な心臓カテーテル室の器材及び標準的な心臓弁手術室の器材
・X線透視装置（経皮的冠動脈インターベンションに用いる固定式、可動式、半可動式X線透視装置）
・経食道又は経胸壁心エコー
・180cm又は260cm×0.035インチ(0.89mm)及びエクスチェンジレングス0.035インチ(0.89mm)エクストラスティッフガイドワイヤ
・ペースメーカ及びペースメーカリード
・滅菌済み洗浄用容器；滅菌済み生理食塩水；滅菌済みヘパリン加生理食塩水；希釈済み造影剤（造影剤と生理食塩水を15：85で希釈）
・機器の準備に使用する滅菌済みテーブル
・50mL以上の容量のシリンジ
・高耐圧三方活栓

機器の取扱い及び準備

機器の準備及び植え込みは無菌的に行って下さい。

生体弁の洗浄手順

生体弁はスクリューキャップとシールで密封されたプラスチック容器に無菌状態で梱包されています。開封前に容器が損傷していないか念入りに調べて下さい（例、容器や蓋のひび、漏れ、シールの破損又は剥がれ）。

1. 生体弁からグルタルアルデヒド溶液を十分に洗い流すため、滅菌済み生理食塩水を500mL以上入れた滅菌済み容器を2個用意します。
2. 生体弁はホルダに固定されて容器内に入っています。弁尖に触れないよう注意しながら、生体弁／ホルダアセンブリを容器から慎重に取り出します。ホルダには生体弁のシリアル番号が記入されたタグが付いています。この番号を容器の蓋に記載の番号と照合し、カルテに記録します。生体弁のフレームや弁尖に破損の徴候がないか調べます。
3. 以下の手順で生体弁を洗浄して下さい。
生体弁とホルダアセンブリを1つ目の容器に入れ、生体弁とホルダが生理食塩水に完全に浸るようにします。生体弁とホルダを生理食塩水に浸したまま、最低1分間、静かに生体弁とホルダを前後に動かして下さい。2つ目の容器を使ってこの手順をもう一度最低1分間繰り返して下さい。生体弁の弁尖が乾燥しないよう、必要となるまで生体弁は最後の洗浄液に浸しておいて下さい。
注意：生体弁を洗浄する際、生体弁が洗浄用容器の底又は側面に触れないように注意して下さい。識別タグが弁尖に触れて、それを損傷することがないように注意して下さい。洗浄用容器には生体弁とホルダ以外のものを入れてはいけません。
注意：生体弁は保存液及び滅菌済み生理食塩水以外の溶液に暴露しないで下さい。

アセンドラプラスデリバリーシステムの準備

1. すべての構成品に破損がないか目視で確認します。準備のために、プッシャが遠位ロック解除の状態であるか確認します。
2. イントロデューサのガイドワイヤールーメンをヘパリン加生理食塩水でプライミング及びフラッシュします。シースのポートを介してフラッシュします。イントロデューサとシースを濡らします。
3. イントロデューサをシースの中にしっかりと挿入します。
4. シースとイントロデューサの間の隙間をフラッシュポートから再度、フラッシュします。
5. 遠位側ハブからデリバリーシステムをヘパリン加生理食塩水でプライミングし、フラッシュします。デリバリーシステムの活栓を閉じます。
6. デリバリーシステムから、遠位側バルーンカバーを慎重に取り外します。
7. ローダアセンブリをフラッシュします。ゆっくりローダと同軸上になるよう、デリバリーシステムを押し進め、ローダが完全に近位にくるようにします。
8. スライダーキャップを完全に引き、近位側スロットに回転させます。慎重に近位側バルーンカバーを取り外します。
9. 延長チューブをフラッシュし、バルーン拡張ハブに取り付けます。
10. ５０mL以上のシリンジに希釈した造影剤10～20mLを満たし、三方活栓に取り付けます。
11. インフレーションデバイスに示された拡張容量よりも多めの量の造影剤を満たします。ロックして三方活栓に取り付けます。
12. ５０mL以上のシリンジで陰圧をかけ、空気を除去します。システムから気泡がすべてなくなるまでこれを繰り返します。押し子をゆっくり解放して、造影剤をデリバリーシステムのルーメンに満たします。システムはゼロ圧にしておきます。
13. デリバリーシステムが閉じた状態となるように、三方活栓を回転させます。下記に示すように、生体弁を展開するのに必要な適切な容量を得るために、余分な造影剤をシリンジへ除去するようインフレーションデバイスの押し子を回転させます。

デリバリーシステム	生体弁	拡張容量
モデル9355AS23J	23mm	16mL
モデル9355AS26J	26mm	20mL

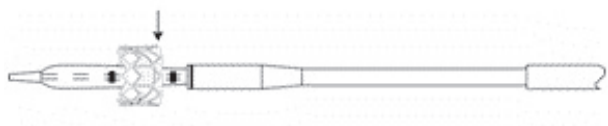
14. シリンジが閉じるよう、活栓を回転し、シリンジを外します。
注意：生体弁の展開が終わるまで、インフレーションデバイスはロックした位置で維持します。

アセンドラバルーンカテーテルの準備

1. パッケージからカテーテルを取り出します。
2. バルーンカバーを外し、カテーテルに損傷がないか検査します。

3. デリバリーシステムのガイドワイヤールーメン（Y-コネクタにある）を生理食塩水でフラッシュします。
4. カテーテルとバルーン延長チューブの外面を生理食塩水で拭きます。
5. インフレーションデバイスに希釈造影剤（造影剤及び生理食塩水を15:85の割合で希釈）を満たします。
6. バルーン延長チューブを使用する場合、チューブを生理食塩水でフラッシュします。
7. Y-コネクタにバルーン延長チューブを取り付けます。
8. インフレーションデバイスをカテーテルの拡張ポートに取り付けます。
9. 陰圧を使ってバルーン及び拡張ルーメンから空気を除去します。空気が完全になくなるまでこれを繰り返します。活栓を閉じます。
10. カテーテルからインフレーションデバイスを取り外します。希望するバルーン径を得るのに適した量の希釈造影剤をインフレーションデバイスに満たします（表1）。
11. 充填したインフレーションデバイスを活栓に取り付け、活栓を開きます。拡張ルーメンを希釈造影剤で満たし、圧力がかかっていない状態を維持します。

生体弁のデリバリーシステムへのマウント及びクリンプ

1. アパチャが完全に開くまでクリンパを回転させます。
2. クリンプストッパをクリンパ基底部に取り付け、カチッと音がするまではめ込みます。
3. ホルダから生体弁を取り外し、識別タグを取り外し、生体弁をクリンパのアパチャに載せます。
4. 準備したバルーン上に緩くフィットするように生体弁を少しクリンプします。
5. 生体弁をクリンパから取り出し、バルーン中央に配置してX線不透過マーカの間に位置するようにします。生体弁の流入側（布カフ端、下図参照）がデリバリーシステムの近位端を向きます。

6. 生体弁／バルーンアセンブリをクリンパのアパチャ内に戻し、クリンパのハンドルがストッパに当たるまで徐々にクリンプします。
   注意：生体弁が近位側X線不透過マーカの間に適切に位置していることを確認します。
7. スライダーキャップを進め、プッシャ遠位端がクリンプした生体弁の近位端までくるようにします。スライダーキャップを回転させ、遠位側スロットに回転させます。
8. ローダがバルーンショルダに到達し、クリンプした生体弁がローダに完全に覆われるようにします。必要であれば、生体弁／バルーンアセンブリプロファイルがローダ内に問題なく収納されるまでスライダーキャップを完全に引いて、手順6及び7を繰り返します。クリンプした生体弁がX線不透過マーカの間に位置を維持するよう気を付けます。
9. 遠位ハブから生理食塩水をフラッシュし、植え込み前に生体弁が乾燥しないようにします。
   注意：液体がローダ内かつ生体弁上に満たされているかを確認するため、プッシャを引き戻します。生体弁が湿っていたら、スライダーキャップを進め、回転させて遠位スロット内に入れます。クリンプした生体弁の位置はX線不透過マーカの間から動かないようにします。
   注意：弁尖の損傷を避けるために、生体弁はローダ内に30分以上入れたままにしないで下さい。
10. デリバリーシステムからスタイレットを抜去し、デリバリーシステムのガイドワイヤールーメンをフラッシュします。
   注意：術者は植え込み前に生体弁が正しい位置にあることを確かめる必要があります。
   注意：生体弁の流入側（布カフ端）は、プッシャに対して近位側に位置します。

自己弁の前拡張及び生体弁のデリバリー

自己弁の前拡張及び生体弁のデリバリーは、X線透視装置及び心エコーの備わった手術室又はハイブリット手術室で、血行動態をモニタリングしながら全身麻酔下で実施して下さい。
ヘパリンを投与し、活性化凝固時間（ACT）を250秒以上に維持して下さい。

ベースラインパラメータ

1. 5F（1.67mm）又は6F（2.0mm）ピッグテールカテーテルを下行大動脈まで進め、自己大動脈弁が画面に垂直に映った状態の大動脈血管造影を実施します。
2. 大動脈弁輪から冠動脈入口部までの距離を評価します。

自己弁の前拡張のための経心尖アクセス

注意：機器の挿入、位置決め、抜去の際に軟組織、腱索、大動脈、大動脈弁尖、又は心室壁に損傷を与えないように注意して下さい。

1. 第5又は第6肋間を小切開し、心尖部心膜にアクセスします。心膜を切開し、左室心尖部を露出します。
2. 心外膜ペーシングリードを左室に置く、或いは経静脈的にペーシングリードを挿入し、リードの近位端をペースメーカに差し込みます。パラメータを設定し、テストペーシングを行います。
3. 左室へのアクセスのため左室心尖部に二重巾着縫合を行います。
4. 標準的な経心尖手技により、大動脈弁へのアクセスを得ます。
5. イントロデューサーシースセット又はバルーン大動脈弁形成術用カテーテルに適したイントロデューサーシースの先端部を左室心尖部を通して左室流出路の大動脈弁直下にくるよう配置し、シースを残したまま、イントロデューサをゆっくりと抜去します。ガイドワイヤは大動脈弁を通した位置を保持します。

自己弁の前拡張

1. 準備したバルーンカテーテルをシースからガイドワイヤ上に挿入します。
2. X線透視下で、バルーンカテーテルを目的の位置まで進めます。バルーンマーカが目的の位置にくるようにします。
3. 拡張中は患者をモニタリングして下さい。目的の位置に到達したらラピッドペーシングを開始します：
   - 動脈圧が50mmHg以下になったら、バルーン拡張を開始することができます。
   - インフレーションデバイスを使用しバルーンカテーテルを完全に拡張した後、すみやかに収縮させます。
   - バルーンを完全に収縮させ、ラピッドペーシングを停止します。
   注意：最大拡張容量を超えてはいけません（表1）。
4. ガイドワイヤを下行大動脈に残したまま、バルーンカテーテルを抜去します。
   注意：自己弁の前拡張にアセンドラプラスイントロデューサーシースを使用しなかった場合、バルーン大動脈弁形成術に使用したシースを抜去し、アセンドラプラスイントロデューサーシースセットをガイドワイヤ上から挿入します。
   注意：抜去中に陰圧が大きいほど、収縮したバルーンの断面が小さくなります。
   注意：抜去時に抵抗を感じた場合、特にバルーンの破裂又は漏れがある、或いは疑われる場合、X線透視下でバルーン、ガイドワイヤ、シースをまとめて抜去します。これはバルーンカテーテルとシースをまとめてしっかり握り、軽く捻りながら引き戻すことによってできます。
   注意：アセンドラバルーンカテーテルの拡張には適切な液体を使用し、空気や気体は使用しないで下さい。

生体弁のデリバリー

1. 生体弁の向きが正しいこと、及びインフレーションデバイスの容量がデリバリーシステムのトリガに示されている容量と合っていることを確認します。
2. ガイドワイヤ上からローダ内にある生体弁／バルーンアセンブリを進めます。
3. シースのハウジングをしっかり握りながらローダを接続します。
4. シースのハウジングを軽く叩き、ローダの近位端から気泡を除去します。ローダのボタン弁を軽く押し、ローダを吸引します。
5. X線透視下及び／又はエコー下にて、生体弁の中心が狭窄した自己大動脈弁の弁尖ヒンジ部分にくるよう生体弁／バルーンアセンブリの位置決めを行います。
6. スライダーキャップを遠位スロットから回転し、ハンドルの近位側まで移動させてプッシャを格納します。スライダーキャップを近位スロットに回転して入れます。プッシャチップにあるマーカが近位側のバルーンマーカを通過したことを確認します。
7. X線透視下又はエコー下で、生体弁が自己の大動脈弁に対して正しい位置にあることを確認します。
8. 以下の手順で生体弁の展開を開始します。
   - インフレーションデバイスのロックを解除します。
   - 血行動態が安定していることを確認し、ラピッドペーシングを開始します。血圧が50mmHg以下に低下したら、バルーン拡張を開始することができます。

・インフレーションデバイス内の造影剤全量を注入してバルーン拡張により生体弁を展開します。バルーンを完全に拡張させるため、3秒間バルーン拡張を維持し、インフレーションデバイス内に造影剤が残っていないことを確認します。
・生体弁を展開後、すみやかにバルーンを収縮します。
・デリバリーシステムのバルーンが完全に収縮したら、ペースメーカをオフにします。

9. デリバリーシステム及びガイドワイヤをシース内に収納します。

生体弁留置位置の確認及び測定

1. 大動脈造影を実施し、生体弁機能の評価及び冠動脈の開存を確認します。
2. 圧較差を測定及び記録します。
3. ACTが適切なレベル（例えば150秒未満）に達したら、すべての機器を抜去します。
4. 巾着縫合を締め、止血を確認します。

患者登録

特定医療機器登録用紙：

弊社人工弁が使用された場合は、特定医療機器トラッキング制度に基づいて、患者の同意を得た上で、特定医療機器登録用紙に必要事項をもれなく記入し、製造販売承認取得者控（ピンク）を弊社まで返送して下さい。また、医療関係者控（青）を保存し、利用者控（黄）を患者へお渡し下さい。本品が使用されなかった場合には、その旨を記入の上、製造販売承認取得者控のみを返送して下さい。

摘出弁の回収

弊社では、摘出された本品を研究目的で回収しています。摘出弁の回収に関しては弊社営業担当者まで連絡して下さい。
摘出弁は、10％ホルマリン溶液や2％グルタルアルデヒド溶液などの組織固定液に入れて弊社に返送して下さい。その場合、冷蔵の必要はありません。

【使用上の注意】

重要な基本的注意

1. 生体弁が適切に留置されない場合や、血行動態の重篤な悪化を認める場合、術者には2つ大きな選択肢があります。つまりValve in Valveを行ってbailoutするか、開胸術に移行するかです。本機器の対象患者はもともとハイリスクな状態にあることから、上記のような場合には緊急的な救命処置が必要とされます。術者によりValve in Valveが救命措置として唯一の対処法と判断された場合は、Valve in Valveが考慮されます。[生体弁の内側に生体弁を留置することの安全性（及び有効性）はまだ確認されていません。]
2. 抗凝固／抗血小板療法として、以下のプロトコールの2剤併用抗血小板療法を推奨します（臨床成績の項参照）。

抗凝固／抗血小板薬	手技前	手技施行時	手技後	
			6ヶ月まで	6ヶ月以降
ヘパリン	なし	5000IU/回、以後ACTが250秒以上に到達し維持できるように必要に応じて	なし	なし
アスピリン	なし	なし	75-100mg毎日	
チクロピジン塩酸塩	なし	なし	200-300mgを1日2-3回に分けて	なし

3. 臨床試験において、以下の既往歴を有する患者に対する有効性・安全性は確認されていません。
・予定したインターベンション前1ヶ月以内の心筋梗塞の既往
・予定したインターベンション前6ヶ月以内の脳血管障害の既往
4. 以下の患者への生体弁植え込みの安全性は確認されていません。
・大動脈弁位に既に植え込まれている人工弁
・駆出率が20％未満の重度左室機能不全
・閉塞を伴う又は伴わない肥大型心筋症
5. MRI情報

MR Conditional

非臨床試験により、サピエンXT生体弁はMR Conditional(MRでは条件付)と判断されました。次の条件下で、植え込み後の患者が安全にMRI検査を受けることができます。

・1.5テスラ又は3テスラ以下の静磁場
・最大傾斜磁場で2500gauss/cm以下
・15分間のMRの照射により、2.0W/kgの最大全身平均比吸収率(SAR)の磁束密度
・IEC60601-2-33第2版に規定された通常モードでのMRシステムの使用

人体解剖モデルを用いた非臨床試験及びコンピュータ解析から、全身SARが2.0W/kgで、GE Signa MRシステムからWhole body coil 1.5テスラで15分間のMRIスキャンを行った場合、それにより生じると予測される温度上昇は2.3℃以下であることが分かりました。全身SARが2.0W/kgで、Whole body円筒状MRシステムGE Signa HDxt 3T(software version 14/LX/MR)3.0テスラの場合、予測される体温上昇は2.6℃以下でした。以上の計算では血液による冷却効果が考慮されていないことから、実際の生体内における温度上昇を過剰に見積もっているといえます。
3.0テスラGE Signa HDx MRシステム(software version 14/LX/MR)を使った非臨床試験で測定した画像のゆがみは、留置部位から10mm(spin echo画像)及び30mm（gradient echo画像）まで及んでいました。
1.5テスラ又は3.0テスラ以外のMRシステムでの生体弁の評価は行われていません。

6. 本機器が体内にある際は、X線透視下でない状態で進めたり、引き戻したりしないで下さい。バルーンが完全に収縮していない状態で進めたり、引き戻したりしないで下さい。
7. グルタルアルデヒド溶液は皮膚、目、鼻及びのどに炎症を起こすことがあり、皮膚の感作の原因にもなります。グルタルアルデヒド溶液に長時間にわたって触れたり、繰り返し触れたり、長時間その蒸気を吸うことは避けて下さい。十分に換気されている場所でのみ使用して下さい。グルタルアルデヒド溶液に触れた場合にはその箇所をすぐに水で洗浄して下さい。目に入った場合には医学的な処置をして下さい。グルタルアルデヒド溶液に接触したときの詳細な情報に関しては、弊社が提供するMSDS（Material Safety Data Sheet）を参照して下さい。
8. 人工弁感染症及び心内膜炎のリスクがある患者では、適切な抗生物質を予防的に使用することを推奨します。
9. 生体弁が植え込まれた患者は、医師の判断で抗凝固療法／抗血小板療法を継続して下さい。
10. 生体弁の長期耐久性は確認されていないため、本品に関連する合併症を診断し、適切に管理するために医学的フォローアップが推奨されます。
11. シールが破れている場合、破損や漏れがある場合、生体弁がグルタルアルデヒド溶液に完全に浸っていない場合、温度表示器が作動した場合、生体弁が損傷している場合、使用期限が過ぎている場合、その生体弁を使用しないで下さい。
12. デリバリーシステム及びアクセサリは丁寧に扱って下さい。またそれらの包装の滅菌バリアが開封されている場合や、いずれかの構成品に破損（キンク、伸び等）が認められる場合、或いは使用期限が過ぎている場合、それらを使用しないで下さい。
13. 使用前に、カテーテルが機能するか、またサイズと形状が手技に適しているか確認して下さい。
14. システム内への空気の侵入を防止するため、カテーテルの確実な接続と吸引を持続するよう注意して下さい。
15. いかなる場合でも、抵抗に逆らってカテーテルを前進させないで下さい。X線透視下で抵抗の原因を突き止め、問題を解決するために処置して下さい。
16. 抜去時に抵抗を感じた場合、特にバルーンの破裂又は漏れがある、或いは疑われる場合、バルーン、ガイドワイヤ、シースをまとめて抜去して下さい。これはバルーンカテーテルとシースをまとめてしっかり握り、軽く捻りながら引き戻すことによって行うことができます。
17. 使用できるシースの最小サイズ（Fr）は包装ラベルに印字されています。ラベルに記載されているサイズより小さいシースイントロデューサにバルーンカテーテルを通さないで下さい。
18. シースからカテーテルを抜去する前に、バルーンを完全に収縮して下さい。
19. 脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、三方活栓及びコネクターのひび割れについて注意して下さい。[薬液により三方活栓及び延長チューブ等のメスコネクターにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があります。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性があります。なお、ライン交換時の締め直し、過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する原因となります。]

20. 使用中は本品の破損、接合部のゆるみ及び薬液漏れについて、定期的に確認して下さい。
21. ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換して下さい。
22. サピエンXT生体弁は地理的に限定された農場で厳重な管理の下に飼育された米国産のウシの心のう膜を用いて製造されたものです。原材料であるウシ心のう膜は、WHO（世界保健機構）／EMA（欧州医薬品庁）により伝達性海綿状脳症（TSE）感染の危険性が低い組織に分類されています。弊社が認証したウシ群（農場・と畜場）のみから心のう膜を採取し、感染性因子及びウイルスに対して生物学的に安全であるように製造・滅菌しています。本品の使用・植え込みによりTSEがヒトに感染したとの報告はありません。したがって本品がTSEの感染源となる危険性は極めて低いと考えられますが、理論的には完全に否定し得ないので、本品の利点とリスクを十分に評価した上で患者への説明を考慮して下さい。
23. 大動脈等の損傷で出血した場合、直ちに開胸手術への移行を検討して下さい。
24. 本品と併用する医薬品及び医療機器等の添付文書及び取扱説明書等も精読した上で、本品を使用して下さい。

不具合・有害事象

重大な不具合

生体弁、デリバリーシステム及びその他の構成品の不具合には以下のものがありますが、これらに限られるわけではありません。

カテーテル等の挿入・病変到達困難、カテーテル等の抜去困難、クリンパの作動不良、シースのキンク、デリバリーシステムの破損、バルーン拡張／収縮不良、バルーン破裂、フレームのゆがみ、機器の破損等、接合部からのリーク、逆流防止弁からのリーク、併用医療機器との干渉による抵抗感、弁尖の接合不良、カテーテル等のルーメン閉塞

重大な有害事象

標準的な心臓カテーテル、バルーン弁形成術、及び麻酔の使用などに関連した合併症には以下のものがありますが、これに限られるわけではありません。

・臨床検査値異常；麻酔又は造影剤に対するアレルギー反応；溶血性貧血を含む貧血；狭心症；不整脈；心雑音；出血；血管、心室、心筋、又は弁構造の穿孔又は解離を含む、インターベンションを必要とするような心血管損傷；ペースメーカの植え込みが必要になるような伝導系障害；死亡；空気、石灰塊又は血栓による塞栓症；運動不耐容能又は虚弱；動静脈瘻又は仮性動脈瘤；発熱；心不全；血腫；輸血又はインターベンションを要する出血；高血圧／低血圧；敗血症及び心内膜炎を含む感染症；炎症；心筋梗塞；アクセス部位の疼痛又は変化；麻痺；心嚢液貯留／心タンポナーデ；不可逆的障害；胸水貯留；肺浮腫；腎不全；腎機能障害；再手術；再狭窄；脳卒中／一過性虚血性発作／群発発作／神経学的変化；失神；全身末梢虚血／神経損傷；デリバリーシステム或いはガイドワイヤの位置不良による乳頭筋及び／又は僧帽弁機能への干渉、及び弁裂傷又は外傷

上記に挙げたリスクのほかに、大動脈弁置換術及び生体弁に関連したその他のリスクとして以下のものがありますが、これに限られるわけではありません。

・心不全／低心拍出量；心停止；心原性ショック；冠動脈血流の閉塞；弁通過血流障害；機器変性；機器摘出；機器塞栓；インターベンションを要する機器のマイグレーション又は位置異常；インターベンションを要する機器血栓；緊急心臓手術；溶血；外科的修復を要する静脈、動脈、大動脈又は心室アクセス部位の損傷；出血；非緊急再手術；非構造的機能不全；弁周囲逆流或いは弁中心からの逆流；左冠尖又は右冠尖が関与した重度の巨大石灰化による冠動脈閉塞；構造的弁劣化（摩耗、破断、石灰化、弁尖の裂け／ステントポストからの裂け、弁尖退縮、人工弁部品縫合線の離断、腱索断裂、肥厚化、狭窄、その他）；弁逆流；弁狭窄；弁血栓；意図しない部位への生体弁留置

【臨床成績】

国内臨床試験（PREVAIL JAPAN）

1. 有効性に関する試験成績

本邦で実施した臨床試験のうち、有効性の試験成績を表2-1から表2-2に示します。

表2-1 臨床試験成績：有効性1（生存解析）

アプローチ	30日		1年	
	件数	KM生存率	件数	KM生存率
経心尖	3/27	88.5%	6/27	75.0%
経大腿	2/37	94.5%	3/37	91.7%

表2-2 臨床試験成績：有効性2（弁口面積、平均圧較差）

アプローチ	観察期	弁口面積cm^2	平均圧較差mmHg
経心尖	手技前	0.58±0.11	60.9±23.8
	6ヶ月時	1.47±0.29	12.7±4.0
	1年時	1.37±0.29	12.6±3.4
経大腿	手技前	0.53±0.15	57.9±20.7
	6ヶ月時	1.51±0.25	11.4±4.7
	1年時	1.47±0.25	11.3±5.2

2. 安全性に関する試験成績

本邦で実施した臨床試験のうち、安全性の試験成績を表3-1から表3-3に示します。

表3-1 不具合（発現例数（%））

	経心尖	経大腿
バルーン破裂*	0(0.0)	3(8.1)
バルーン拡張／収縮不良*	0(0.0)	1(2.7)
位置決め不良による機器塞栓	0(0.0)	1(2.7)

*：1例に重複して発現

表3-2 機器関連の重篤な有害事象（例数（%））

	経心尖		経大腿	
事象名	0-30日	30日以降	0-30日	30日以降
完全房室ブロック	6(22.2)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
冠動脈閉塞	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血	3(11.1)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
心タンポナーデ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心肺停止	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心不全	1(3.7)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心房細動	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁置換	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
洞不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
乳腺炎	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
敗血症	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表3-3 手技関連の重篤な有害事象（例数（%））

	経心尖		経大腿	
事象名	0-30日	30日以降	0-30日	30日以降
完全房室ブロック	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈閉塞	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸水	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血	3(11.1)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
腎機能障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
心タンポナーデ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)
心肺停止	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
心不全	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎不全	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈破裂	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
大動脈弁置換	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大動脈弁輪からの治験弁離脱	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
洞不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
乳腺炎	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)
バルーン収縮不全	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)

3. 抗凝固／抗血小板療法

本邦で実施した臨床試験における、抗凝固／抗血小板療法の使用実績

を表4-1から表4-2に示します。

表4-1 抗凝固／抗血小板療法：経大腿アプローチ

薬剤名		例数(%)
アスピリン及び チクロピジン塩酸塩	二剤併用	14(37.8)
	アスピリンのみ	14(37.8)
	チクロピジン塩酸塩のみ	3(8.1)
	他の抗血小板（凝固）剤	6(16.2)
	合計	37(100.0)
アスピリン	6ヶ月間服薬	21(56.8)
	全く服薬せず	9(24.3)
	途中中止	7(18.9)
	合計	37(100.0)
チクロピジン塩酸塩	6ヶ月間服薬	7(18.9)
	全く服薬せず	20(54.1)
	途中中止	10(27.0)
	合計	37(100.0)
硫酸クロピドグレル		5(13.5)
ワルファリンカリウム		12(32.4)

表4-2 抗凝固／抗血小板療法：経心尖アプローチ

薬剤名		例数(%)
アスピリン及び チクロピジン塩酸塩	二剤併用	7(25.9)
	アスピリンのみ	18(66.7)
	チクロピジン塩酸塩のみ	1(3.7)
	他の抗血小板（凝固）剤	1(3.7)
	合計	27(100.0)
アスピリン	6ヶ月間服薬	16(59.3)
	全く服薬せず	2(7.4)
	途中中止	9(33.3)
	合計	27(100.0)
チクロピジン塩酸塩	6ヶ月間服薬	5(18.5)
	全く服薬せず	19(70.4)
	途中中止	3(11.1)
	合計	27(100.0)
硫酸クロピドグレル		4(14.8)
ワルファリンカリウム		8(29.6)

海外臨床試験（PARTNER-US）

4.有効性に関する試験成績

海外で実施した臨床試験（PARTNER-US）のうち、有効性の試験成績を表5-1から表5-2に示します。

表5-1 臨床試験成績：有効性1（生存解析）

アプローチ	30日		1年	
	件数	KM生存率	件数	KM生存率
コホートA				
経心尖				
試験群	9/104	91.3%	30/104	70.9%
対照群	7/92	92.4%	23/92	74.7%
経大腿				
試験群	6/240	96.3%	51/240	78.7%
対照群	18/221	91.8%	55/221	74.8%
コホートB				
経大腿				
試験群	11/175	93.7%	54/174	69.1%
対照群	5/181	97.2%	89/181	49.8%

表5-2 臨床試験成績：有効性2（弁口面積、平均圧較差）

アプローチ	観察期	弁口面積cm^2	平均圧較差mmHg
コホートA			
試験群	手技前	0.66±0.20	42.70±14.52
	6ヶ月時	1.66±0.52	10.22±4.31
	1年時	1.59±0.48	10.20±4.28
対照群	手技前	0.64±0.19	43.46±14.34
	6ヶ月時	1.52±0.53	10.82±4.80
	1年時	1.44±0.47	11.51±5.38
コホートB			
試験群	手技前	0.63±0.19	44.68±15.60
	6ヶ月時	1.53±0.52	11.76±7.19
	1年時	1.58±0.50	12.48±10.27
対照群	手技前	0.65±0.21	43.13±15.31
	6ヶ月時	0.69±0.24	39.50±12.92
	1年時	0.70±0.26	44.38±15.75

5.安全性に関する試験成績

海外で実施した臨床試験（PARTNER-US）のうち、安全性の試験成績を表6-1から表6-2に示します。

表6-1 重篤な有害事象（例数（KM回避率）、コホートA）

	経心尖		経大腿	
事象名	30日	1年	30日	1年
臨床検査値異常	2(98.0)	4(95.5)	4(98.3)	13(94.1)
狭心症	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	7(96.8)
弁周囲逆流のない大動脈弁閉鎖不全	2(98.1)	2(98.1)	2(99.2)	2(99.2)
不整脈	6(94.1)	8(91.4)	19(92.0)	23(90.2)
出血事象	5(95.1)	6(94.0)	15(93.7)	25(89.1)
CHF	8(91.8)	19(79.2)	10(95.7)	31(86.0)
伝導欠損	2(98.0)	2(98.0)	3(98.7)	7(96.9)
デバイス塞栓	1(99.0)	1(99.0)	5(97.9)	5(97.9)
弁マイグレーション	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)	1(99.6)
電解質失調	0(100.0)	1(98.9)	0(100.0)	0(100.0)
発熱	0(100.0)	2(97.5)	2(99.2)	2(99.2)
胃腸事象	4(96.0)	5(94.8)	4(98.3)	17(92.1)
血腫	0(100.0)	0(100.0)	2(99.2)	3(98.7)
出血／血管事象	2(98.0)	3(96.8)	16(93.3)	17(92.8)
低血圧	4(96.2)	5(95.0)	4(98.3)	6(97.4)
感染（心内膜炎を含む）	16(84.0)	29(69.9)	14(94.1)	40(82.4)
虚血	1(99.0)	2(97.8)	0(100.0)	2(99.0)
MI	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	4(98.1)
神経学的事象（TIA、脳卒中、精神運動欠損を含む）	9(91.1)	14(84.7)	12(95.0)	18(92.1)
穿孔又は心筋損傷	1(99.0)	1(99.0)	1(99.6)	2(99.1)
心嚢液貯留	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)	2(99.1)
弁周囲逆流	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)
胸水	2(98.0)	7(92.4)	3(98.7)	7(96.9)
腎不全	3(97.0)	6(93.4)	6(97.5)	13(94.3)
腎機能不全	4(96.0)	4(96.0)	3(98.7)	4(98.3)
呼吸事象	17(83.2)	23(76.3)	13(94.5)	22(90.4)
失神	0(100.0)	1(98.8)	0(100.0)	4(98.1)
血栓塞栓症	1(99.0)	1(99.0)	2(99.2)	2(99.2)
弁狭窄	0(100.0)	0(100.0)	0(100.0)	1(99.6)
その他	16(84.3)	31(67.8)	17(92.8)	61(73.2)

表6-2 重篤な有害事象（例数（KM回避率）、コホートB）

	経大腿	
事象名	30日	1年
臨床検査値異常	5(97.1)	12(92.3)
アクセス部位神経損傷	1(99.4)	1(99.4)
狭心症	1(99.4)	2(98.6)
弁周囲逆流のない大動脈弁閉鎖不全	1(99.4)	1(99.4)
不整脈	17(90.2)	22(86.8)
出血事象	18(89.5)	23(86.0)
CHF	10(94.0)	23(85.2)
伝導欠損	4(97.7)	5(97.1)
発熱	2(98.8)	2(98.8)
胃腸事象	1(99.4)	9(93.6)
血腫	2(98.8)	2(98.8)
出血／血管事象	22(87.4)	23(86.8)
高血圧	1(99.4)	3(98.2)
低血圧	6(96.5)	10(93.4)

感染（心内膜炎を含む）	7(95.9)	34(77.8)
虚血	1(99.4)	2(98.8)
MI	1(99.4)	5(96.5)
神経学的事象（TIA、脳卒中、精神運動欠損を含む）	13(92.5)	25(84.4)
穿孔又は心筋損傷	1(99.4)	1(99.4)
弁周囲逆流	2(98.9)	2(98.9)
胸水	2(98.8)	3(98.1)
腎不全	4(97.7)	11(93.0)
腎機能不全	2(98.8)	2(98.8)
呼吸事象	12(92.9)	26(83.6)
失神	1(99.4)	3(97.8)
血栓塞栓症	3(98.3)	3(98.3)
弁狭窄	0(100.0)	1(99.3)
その他	21(87.8)	57(64.1)

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法

直射日光を避け乾燥した場所に10℃から25℃で保管して下さい。
なお、単品で流通する生体弁以外の構成品については涼しく乾燥した場所で保管して下さい。

有効期間・使用の期限

ラベルに記載（自社基準による）

【承認条件】

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. １に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【包装】

ラベルに記載

なお、生体弁はグルタルアルデヒド溶液に浸され、滅菌された発熱性物質のない状態で供給されます。このプラスチック容器にはシールが施されています。容器が極度の温度に曝されたかわかるように、温度表示器が箱に同梱され供給されます。

デリバリーシステムやその他の構成品は滅菌パウチに入り、エチレンオキサイドガス滅菌された状態で供給されます。

エドワーズ　インフレーションデバイスは熱成形ピールトレイに入り、エチレンオキサイドガス滅菌された状態で供給されます。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

エドワーズライフサイエンス株式会社
〒160-0023　東京都新宿区西新宿6丁目10番1号
電話番号：03-6894-0500（顧客窓口センター）
外国製造業者（国名）：エドワーズライフサイエンス社（米国、シンガポール）
Edwards Lifesciences LLC
アトリオンメディカルプロダクツインク（米国）
Atrion Medical Products, Inc.

先－２（参考資料３）
２５．９．６

先　　　－　　　３
２　２　．　３　．　３

高度医療評価会議において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	事前評価担当構成員（敬称略）	総評	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2（「高度医療に係る費用」）	保険給付される費用※2（「保険外併用療養費」）	その他（事務的対応等）
006	経カテーテル大動脈弁留置術	北村　惣一郎	適	弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症	Edwards Lifesciences製 （製品名） Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve （未承認医療機器）	556万7千円※3	38万5千円	別紙1

※1　医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2　典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3　患者負担は一律150万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定。

別紙 1

高度医療の名称: 経カテーテル大動脈弁留置術

適応症: 弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症 (詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

大動脈弁狭窄症は、炎症性反応・癒着・硬化・石灰化等によって大動脈弁が機能不全に陥り、狭心症・失神・心不全等の症状をきたす進行性の弁膜疾患である。狭窄が重度になって初めてこうした症状を呈する場合が多いことから、症状出現後の予後は悪く、患者の QOL も著しく障害される。

従来、こうした重度の大動脈弁狭窄症に対しては、①薬物治療 ②バルーン大動脈形成術※1 ③外科的大動脈弁置換術※2 が行われるが、①は対症療法であり、②は外科手術よりも低侵襲だが治療効果の持続時間が短い。また、唯一根治的である③については、ア)胸骨正中切開を行い、イ)体外循環を用いて、ウ)心停止下に人工弁置換を行うものであり、このア)〜ウ)の手術侵襲が著しいため、高齢者や重篤な術前合併症のある患者(同症患者の約3割)は手術適応外となり、根治術の選択肢がないことが課題とされてきた。

これに対して本技術は、病的大動脈弁の位置に留置される生体弁※3と、それを適正位置まで送達するバルーンカテーテル等のデリバリーシステムからなる医療機器(製品名:Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve)を用いて、従来は手術の適応となり得なかった患者を対象として、侵襲性の低いカテーテル治療でありながら根治的な弁置換を実施するものである。本技術はすでに欧米にて 1,000 例以上の臨床実績があり、高い成功率が得られている。

※1: K556-2 経皮的大動脈弁拡張術 22,800 点
※2: K555 弁置換術(1弁のもの) 57,000 点
※3: ステンレス製のステント状フレームに、ウシの心嚢膜弁を設置したもの。
〔参考〕 特定保険医療材料 異種大動脈弁 861,000 円

(概要)

術前に、患者の解剖学的特徴等を踏まえて A)経大腿アプローチ又は B)経心尖アプローチを選択する。A)の場合は、大腿動脈(又は総腸骨動脈)を直視下に穿刺してガイドワイヤを左心室まで進める。B)の場合は、第5又は6肋間を小切開し、心膜を切開して露出させた心尖部に穿刺してガイドワイヤを左心室内に挿入する。いずれの場合も、全身麻酔下とし、経食道心臓超音波検査及び体外ペーシングを併用する。

こうして留置したガイドワイヤに沿って、まず、バルーンカテーテルを挿入し、通常のバルーン大動脈形成術を実施した後、一旦カテーテルを抜去する。次に、カテーテルのバルーン周囲に、新たに留置する生体弁を圧縮して装着した上で、このカテーテルを再び挿入し、病的大動脈弁の位置まで送達する。続いて、体外ペーシングで数秒間の心停止状態とし、その間にバルーンを拡張させて折り畳まれていた生体弁を展開して、病的大動脈弁の弁口部に留置する。最後に、カテーテルを抜去して終了する。

(効果)

これまで根治術を実施できなかった患者において、大動脈弁狭窄に起因する症状が速やかに改善することが期待される。また、低侵襲であるため、外科手術に比べて術後の回復が早く、入院期間の短縮が期待される。

なお、本技術の国内実績としては申請医療機関における2例があり、いずれも術後症状及び血行動態の改善が認められている。

(高度医療に係る費用)

556 万 7 千円

(注:上記の費用のうち、患者負担額は一律 150 万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定)

申請医療機関(診療科)	大阪大学医学部附属病院(心臓血管外科)

【別添】　「経カテーテル的大動脈弁留置術」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

1. 平均圧較差が 40mmHg 超、あるいは血流速度が 4.0m/sec 超、または弁口面積が $0.8cm^2$ 未満（あるいは弁口面積指数が $0.5\ cm^2/m^2$ 未満）である大動脈弁狭窄を有する患者。
2. 大動脈弁狭窄に起因する NYHA クラス分類Ⅱ度以上の症候を有する患者。
3. STS スコアが 10 以上である患者。ただし、STS スコアが 10 以上を満足しない患者であっても、術前合併症等により手術死亡のリスクが高く外科手術が困難であると心臓血管外科医及び循環器内科医が判断した患者。
4. 被験者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、各々の医療機関の審査委員会によって承認されたインフォームドコンセントに書面で同意していること。
5. 手技施行後の必要とされる全ての経過観察日に被験者が来院することについて、被験者及び治療を行う医師が同意していること。

除外基準

（一般除外基準）

1. 当該試験開始前 1 ヶ月以内に急性心筋梗塞のエビデンスがみられる患者（以下の Q 波あるいは非 Q 波心筋梗塞と定義；CK-MB が正常値の 2 倍以上である CK 上昇。このとき CK-MB 上昇かつ／あるいはトロポニンレベル上昇を認めている。）
2. 大動脈弁が先天的に単尖弁、あるいは二尖弁である患者。あるいは大動脈弁が石灰化を呈していない患者。
3. 重度（4+以上）の大動脈弁逆流を合併している患者。
4. 当該試験手技の 30 日以内に心臓に対する侵襲的処置を施した患者（薬剤溶出ステントが留置された場合は 6 ヶ月以内）。
5. いずれかの部位に既に人工弁が植え込まれている、人工弁輪がある、あるいは重度僧帽弁閉鎖不全（3+以上）の患者。
6. 以下に定義する血液疾患を有する患者。白血球減少症、急性貧血、血小板減少症の患者。出血性素因あるいは凝固障害の既往を有する患者。
7. 血行再建を必要とする未治療で臨床上顕著な冠動脈疾患を有する患者。
8. 機械的循環補助を必要とする不安定な血行動態を有する患者。
9. 何らかの理由による緊急手術の必要性を有する患者。
10. 閉塞性あるいは非閉塞性肥大型心筋症を有する患者。
11. LVEF （左室駆出率）が 20%未満の重度心室機能不全を有する患者。
12. 心エコーによる心臓内腫瘤、血栓、疣贅のエビデンスを有する患者。
13. 活動性消化性潰瘍あるいは過去 3 ヶ月以内に上部消化管出血の既往がある患者。
14. 薬剤による適切な前治療が不可能な、アスピリン、ヘパリン、チクロピジン塩酸塩への既知の過敏症または禁忌、造影剤への感受性のある患者。
15. 心エコーにより、左室流出路から推定した大動脈弁輪サイズ（自己弁）が、16mm 未満であるか、24mm を超える患者。
16. 最近（6 ヶ月以内）CVA （脳血管障害）あるいは TIA （一過性虚血発作）を呈した患者。
17. 非心臓関連の術前合併症によって余命が 12 ヶ月未満とされている患者。
18. 現在、治験薬または他の医療機器の治験に参加している患者［注: 治験製品であったが、その後に市販された製品について、延長追跡調査を必要とする試験は、治験とはみなさない］。
19. その他、心臓血管外科医及び循環器内科医が当該試験の対象として不適当と判断した患者。

（経大腿アプローチ除外基準）

20. 最大 5cm 以上の径と定義された腹部大動脈瘤あるいは胸部大動脈瘤、アテローム（特に 5mm を超える厚さ、突出状のあるいは潰瘍化）、留置が困難とされる程の胸腹部大動脈に重篤な変性や解剖学的特徴を有する患者。
21. 22F あるいは 24F のシースイントロデューサの安全な留置を不可能にするような重度の石灰化、極度の蛇行、7mm 未満の腸骨大腿血管を有する患者。

先進医療評価用紙（第 1-2 号） 暫定版

先進技術としての適格性

技術の名称	経カテーテル大動脈弁留置術
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	[A.] 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 [C.] 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 [A.] 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	[A.] 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 （本技術の普及・拡充に際し、学会による指針の策定がなされるべきである。その際、研修の在り方も併せて議論される必要がある。） B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： [適] ・ 否 コメント： 適応が厳選された場合には既に保険導入されている技術よりも大幅に効率的であると言えるが、一般化された場合にはむしろ効率性に劣ることから、適応症の適切な設定が特に重要である。こうした観点から、普及に先立ち、関係学会による指針の策定が必要であると考える。

先進医療Ｂの削除について

番号	２９
先進医療名	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法　脂肪萎縮症
適応症	脂肪萎縮症
使用する医薬品・医療機器の分類	未承認医薬品
医薬品情報	・メトレレプチン（遺伝子組換え）（販売名：メトレレプチン皮下注用 11.25mg「シオノギ」）塩野義製薬（株）
技術の概要	本疾患は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本先進医療では、metreleptin を 1 日 1 回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。本試験の実施期間は 4 年間とし、目標症例数は 12 例とする。主要エンドポイントは有害事象及び副作用とし、副次エンドポイントは HbA1c、空腹時血漿血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、空腹時血中インスリン濃度とする。
告示年月日	平成２２年８月１日
削除理由	使用する薬剤（製品名：レプチン）が、平成２５年３月２５日付にて薬事承認を取得し、平成２５年５月２４日付にて保険収載されるため。
申請医療機関	京都府 京都大学医学部附属病院
協力医療機関	福岡県 福岡大学病院 東京都 慶應義塾大学病院

第３項先進医療（高度医療）の削除について

番号	１２
高度医療名	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術
適応症	原発性胎児胸水又は肺分画症による続発性胎児胸水（胎児水腫又は羊水過多であって、胸腔穿刺後に速やかな胸水の再貯蓄が認められるもの（妊娠二十週以上三十四週未満のものに限る。）に限る。）
承認状況	未承認医療機器
削除年月日	平成２４年７月１日
削除理由	平成２３年１２月２０日付にて、対象となる医療機器（製品名：胎児シャント）が薬事承認を取得し、平成２４年７月１日付にて保険収載されるため。
医療機器情報	・胎児胸水排出用シャント（製品名：胎児シャント）八光社
申請医療機関	東京都　国立成育医療センター
協力医療機関	茨城県　筑波大学附属病院 神奈川県　神奈川県立こども医療センター 大阪府　国立循環器病センター 静岡県　聖隷浜松病院 山口県　山口大学医学部附属病院 岐阜県　長良医療センター

先　－　１
23．2．10

参　考　資　料
高度医療評価会議
平成23年1月25日

第３項先進医療にかかる取り下げについて

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日（取り下げ）	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
２	経皮的骨形成術	有痛性悪性骨腫瘍	未承認医療機器	H23.1.19	平成21年12月24日付にて対象（製品名：ストライカー脊椎専用骨セメント）となる医療機器が薬事承認を取得し、平成22年10月1日付にて保険収載されたため	・アクリル性骨セメント製剤（製品名：オステオボンド コポリマー ボーンセメント）ジンマー社（製品名：サージカルシンプレックス）日本ストライカー	金沢大学医学部附属病院	下記※に記載する37機関
１１	下肢静脈瘤血管内レーザー治療法	一次性下肢静脈瘤	未承認医療機器	H22.12.20	平成23年1月1日付にて保険収載された同様の効果をもつ医療機器（製品名：ELVeSレーザー）を使用するため	・下肢動脈瘤レーザー治療（製品名：医用半導体レーザー装置UDL-15）　オリンパスメディカルシステムズ株式会社	高知大学医学部附属病院	医療法人社団誠馨会新東京病院

※協力医療機関			
金沢大学医学部附属病院	愛知県がんセンター　中央病院	四国がんセンター	滋賀医科大学医学部附属病院
関西医科大学附属　枚方病院	石川県立中央病院	静岡がんセンター	神戸大学医学部附属病院
群馬大学医学部附属病院	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	信州大学医学部附属病院	宮崎大学医学部附属病院
三重大学医学部附属病院	岩手医科大学附属病院	手稲渓仁会病院	中国労災病院
聖路加国際病院	大阪市立大学医学部附属病院	栃木県立がんセンター	国際医療センター戸山病院
聖マリアンナ医科大学病院	岡山大学病院	奈良県立医科大学附属病院	福岡大学病院
昭和大学横浜市北部病院	癌研有明病院	新潟県立がんセンター　新潟病院	国立病院機構仙台医療センター
医療法人愛仁会　太田総合病院	京都第一赤十字病院	旭川厚生病院	
九州大学病院	高知医療センター	琉球大学医学部附属病院	
鹿児島大学病院	国立がんセンター　中央病院	徳島赤十字病院	